

GAMBARAN HITOLOGI GINJAL TIKUS PUTIH (WISTAR) SETELAH PEMBERIAN RIFAMPISIN

¹Indah S Mappa
²Carla Kairupan
³Lily Loho

¹Bagian Patologi Anatomi
²Email: indah.mappa@yahoo.com

Abstract: Rifampicin a bactericidal antibiotic drug of the rifamycin group. The drug is made from semisynthetic compound derived from *Amycolatopsis rifamycinica* (formerly known as *Amycolatopsis mediterranei* and *Streptomyces mediterranei*). Rifampicin dose of 600 mg / day in humans can cause side effects such as kidney renal insufficiency, acute renal failure, urine output, and the orange-red. This study a imsto look at the white rat renal histological (Wistar) after administration of rifampin. This research was conducted at the Research Laboratory of Integrated Pathology Faculty of Medicine University of Sam Ratulangi Manado. Study using 10 rats (Wistar) consisting of 3 treatment groups. The results showed that the use of rifampicin at a dose of 5 mg in rats (Wistar) showed vacuole-vacuole in the renal tubular cells, where as the use of rifampicin at a dose of 8 mg in rats (Wistar) causes acute tubular necrosis.

Keywords: Kidney White Rat (Wistar), rifampicin.

Abstrak: Rifampisin adalah obat antibiotik bakterisida dari kelompok *rifamycin*. Obat ini terbuat dari senyawa semisintetik yang berasal dari *Amycolatopsis rifamycinica* (sebelumnya dikenal sebagai *Amycolatopsis mediterranei* dan *Streptomyces mediterranei*). Rifampisin dosis 600 mg/hari pada manusia dapat menyebabkan efek samping terhadap ginjal berupa insufisiensi ginjal, gagal ginjal akut, dan pengeluaran urin yang berwarna oranye-kemerahan. Penelitian ini bertujuan untuk melihat gambaran histologi ginjal tikus putih (Wistar) setelah pemberian rifampisin. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Riset Terpadu Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado. Penelitian menggunakan 10 ekor tikus (Wistar) terdiri dari 3 kelompok perlakuan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan rifampisin dengan dosis 5 mg pada tikus (Wistar) menunjukkan adanya vakuola-vakuola di dalam sel tubulus ginjal, sedangkan penggunaan rifampisin dengan dosis 8 mg pada tikus (Wistar) menyebabkan terjadinya nekrosis tubular akut.

Kata Kunci: Ginjal Tikus Putih (Wistar), Rifampisin.

Rifampisin adalah obat antibiotik bakterisida dari kelompok *rifamycin*. Obat ini terbuat dari senyawa semisintetik yang berasal dari *Amycolatopsis rifamycinica* (sebelumnya dikenal sebagai *Amycolatopsis mediterranei* dan *Streptomyces mediterranei*). Rifampisin yang diproduksi sejak tahun 1959, juga dikenal sebagai *rifaldazine*, *R/AMP*, *rofact* (di Kanada), dan *rifampisin* di Amerika

Serikat. Ada berbagai jenis *rifamycins* berdasarkan sumber, namun bentuk *rifampisin*, dengan *4-metil-1-piperazinaminyl* merupakan kelompok yang paling efektif secara klinis.^{1,2,3}

Rifampisin merupakan senyawa bentuk padat berwarna merah dan sebagian kecil yang masuk dalam cairan tubuh menyebabkan warna merah pada urin (pada

tingkat lebih rendah, juga keringat dan air mata) pengguna dalam beberapa jam setelah pemberian. Konsentrasi maksimal dalam darah menurun sekitar sepertiga ketika antibiotik diminum setelah makan.⁴

Rifampisin digunakan dalam pengobatan penyakit akibat sejumlah bakteri, namun paling dikenal untuk pengobatan penyakit yang disebabkan oleh *Mycobacterium*, seperti tuberkulosis (TBC) dan penyakit Hansen. Rifampisin dapat digunakan sebagai monoterapi selama beberapa hari untuk profilaksis terhadap meningitis, namun resistensi berkembang dengan cepat selama pengobatan infeksi aktif yang panjang sehingga obat ini selalu digunakan terhadap infeksi aktif dalam kombinasi dengan antibiotik lain.⁵

Rifampisin 85% sampai 90% dimetabolisme di hati dan sebagian besar dikeluarkan melalui saluran empedu. Rifampisin juga dapat menyebabkan peningkatan serum transaminase secara asimtomatik pada sebagian penderita sehingga mengalami efek kolestatik. Rifampisin bekerja sinergis dengan *isoniazid*. Efek samping yang paling sering terjadi yaitu di hati sehingga dapat menimbulkan ikterus dan peningkatan kadar enzim aspartat dan amino transaminase. Beberapa literatur menunjukkan bahwa selain efek samping terhadap hati, pemberian rifampisin dalam dosis berlebihan (diatas 600 mg/hari) bisa menyebabkan efek samping terhadap ginjal.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yang dilakukan di bagian Lab Riset Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado. Pemeriksaan sampel dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado. Penelitian dilaksanakan pada selama November 2011 – Februari 2012.

Subjek penelitian adalah tikus putih (Wistar) berjumlah 10 ekor yang dibagi dalam kelompok kontrol dan perlakuan. Berat tikus rata-rata 150-200 g dan gam-

baran histologi ginjal dinilai berdasarkan struktur histologis ginjal.

Alat dan Bahan:

Pengambilan sampel: alat otopsi, botol untuk mengisi ginjal, Pemotretan: kamera, Pembuatan preparat: pinset, pisau, gunting, mikrotom, Pengamatan preparat: mikroskop cahaya, mikrofoto dan Fiksasi jaringan: Formalin 10%, Dehidrasi: alkohol 70%, 80%, 90%, 95%, 100%, Dealkoholisasi: xylool, Infiltrasi: paraffin, Perwarnaan: Hematoksilin Eosin, Preparat: kaca objek + kaca penutup, entelan.

Prosedur Penelitian

Pemeliharaan tikus wistar

Tikus wistar dipelihara dengan diberi makan pelet dan minum setiap hari selama penelitian berlangsung. Pada saat penelitian selesai, tikus wistar diterminasi kemudian diambil ginjalnya untuk pembuatan preparat.

Penentuan dosis rifampisin

Dosis rifampisin 600 mg/hari sebagai dosis terapi pada manusia. Bila berat rata-rata tikus wistar = 200g, maka rifampisin yang diberikan: konversi berat badan rata-rata manusia dewasa (50 kg = 50.000 gr) dibagi berat tikus wistar adalah 200g: 50.000 gr x 600 mg = 2,4
 $2 \times 2,4 = 4,8$ mg/hari dibulatkan menjadi 5 mg/hari pada kelompok B
 $3 \times 2,4 = 7,2$ mg/hari dibulatkan menjadi 8 mg/hari pada kelompok C

Perlakuan terhadap hewan uji

Hewan uji terdiri dari 11 ekor tikus wistar yang dibagi dalam 3 kelompok. Semua tikus diberi makan pelet yang sama setiap hari selama perlakuan. Pembagian kelompok hewan uji adalah sebagai berikut: Kelompok A sebagai kontrol negatif, kelompok B sebagai kelompok perlakuan 1 yang diberikan rifampisin dosis 5 mg/ hari selama 7 hari dan kelompok C sebagai kelompok perlakuan 2 yang di berikan rifampisin dosis 8 mg/hari

selama 10 hari.

Pengambilan sampel ginjal tikus putih (wistar)

Setelah tikus wistar diterminasi, kedua ginjal diambil (ginjal kiri dan kanan), selanjutnya ginjal dimasukkan ke dalam larutan formalin 10% untuk difiksasi dan diberi label.

Pengamatan secara makroskopik

Dilakukan pengamatan terhadap ginjal tikus (Wistar), pemotretan, dan penimbangan, kemudian dilakukan pemotongan membujur. Sayatan dibuka dan diamati.

HASIL PENELITIAN

Gambaran Makroskopik

Gambaran makroskopik ginjal tikus putih (wistar) dinilai berdasarkan warna, konsistensi, dan berat kedua ginjal (ginjal kiri dan kanan). Berdasarkan hasil penelitian yang didapat, gambaran makroskopik ginjal tikus putih (wistar) menunjukkan perbedaan yang jelas pada warna yaitu pada kelompok kontrol negatif ginjal berwarna merah, sedangkan pada kelompok perlakuan B ginjal berwarna merah keputihan dan pada kelompok perlakuan C ginjal berwarna merah kecoklatan.

Gambaran Mikroskopik

Kelompok A (Kontrol negatif)

Gambaran mikroskopik ginjal tikus putih (wistar) kelompok kontrol negatif yang hanya diberikan pelet dan minum selama 10 hari tampak sel-sel epitel tubulus normal. Pada bagian korteks tampak lebih gelap dibandingkan medula. Sitoplasma sel epitel tubulus homogen, berwarna merah muda dan jernih.

Kelompok perlakuan B

Gambaran mikroskopik ginjal tikus putih (wistar) setelah diberikan rifampisin dengan dosis 5 mg selama 7 hari menunjukkan adanya sel-sel yang membengkak dan terdapat vakuola-vakuola di dalam sitoplasma.

Kelompok perlakuan C

Gambaran mikroskopik ginjal tikus putih (wistar) setelah pemberian rifampisin dengan dosis 8 mg selama 10 hari. Tampak adanya sel-sel epitel tubulus yang mengalami nekrosis, terdapat pembengkakan sel dan adanya sel-sel di dalam lumen tubulus.

BAHASAN

Kerusakan yang terjadi pada ginjal, terutama bentuk cedera tubular, selain

Tabel. 1. Gambaran makroskopik ginjal tikus putih (wistar)

Kelompok (gr)	Perlakuan	Warna	Konsistensi	Berat
A1	Hanya diberi pelet	Merah	Kenyal	0,25
A2	Hanya diberi pelet	Merah	Kenyal	0,81
B1	Rifampisin 5 mg selama 7 hari	Merah keputihan	Kenyal	0,26
B2	Rifampisin 5 mg selama 7 hari	Merah keputihan	Kenyal	0,87
B3	Rifampisin 5 mg selama 7 hari	Merah keputihan	Kenyal	0,67
B4	Rifampisin 5 mg selama 7 hari	Merah keputihan	Kenyal	0,65
C1	Rifampisin 8 mg selama 10 hari	Merah kecoklatan	Kenyal	0,79
C2	Rifampisin 8 mg selama 10 hari	Merah kecoklatan	Kenyal	0,94
C3	Rifampisin 8 mg selama 10 hari	Merah kecoklatan	Kenyal	0,83
C4	Rifampisin 8 mg selama 10 hari	Merah kecoklatan	Kenyal	1,09

diakibatkan oleh iskemia ginjal juga disebabkan oleh obat-obatan yang bersifat toksik pada ginjal. Cedera akut tubular akan menyebabkan nekrosis, dan paling sering mengakibatkan gagal ginjal akut. Obat rifampisin yang diberi dalam dosis tinggi dapat bersifat toksik pada ginjal sehingga menyebabkan kerusakan ginjal. Rifampisin dosis 600 mg/hari pada manusia dapat menyebabkan efek samping terhadap ginjal berupa insufisiensi ginjal, gagal ginjal akut, dan pengeluaran urin yang berwarna oranye-kemerahan.³

Berdasarkan hasil penelitian ini, pada ginjal tikus putih (Wistar) yang diberikan rifampisin dengan dosis 5 mg selama 7 hari menunjukkan adanya vakuola-vakuola di dalam sel-sel tubulus dan ginjal tikus putih (Wistar) yang diberikan rifampisin dengan dosis 8 mg selama 10 hari ditemukan adanya ciri-ciri mikroskopik nekrosis tubular akut, tetapi nekrosis yang terjadi pada kelompok rifampisin dosis 8 mg hanya sedikit.

Perubahan morfologi pada cedera sel yaitu hilangnya polaritas sel merupakan kejadian awal yang penting secara fungsional (reversibel) sehingga menyebabkan pembengkakan sel. Hal ini menyebabkan redistribusi protein membran (Na^+ , K^+ , ATPase) dari permukaan basolateral ke permukaan luminal sel tubulus sehingga penyaluran natrium ke tubulus distal meningkat, melalui sistem umpan balik tubuloglomerulus, menyebabkan vasokonstriksi. Kerusakan lebih lanjut di tubulus dan terbentuknya debris tubulus dapat menghambat aliran keluar urin dan akhirnya meningkatkan tekanan intratubular sehingga GFR meningkat.³

Nekrosis tubular akut (NTA) adalah terjadinya destruksi sel epitel tubulus dan secara klinis ditandai oleh supresi akut fungsi ginjal. Nekrosis tubular akut akibat toksik obat-obatan dapat mengakibatkan penurunan perfusi ginjal, kenaikan sekresi ADH dan aldosteron serta kenaikan reabsorpsi natrium di tubuli proksimal. Mekanisme ini terjadi untuk mempertahankan volume intravaskuler dengan mencegah kehilangan natrium dan air

dalam urin. Umpan balik dari tubuloglomerular adalah proses yang menyebabkan perubahan aliran glomerular pada nekrosis tubular yaitu reabsorpsi natrium klorida (NaCl) yang tidak adekuat dalam tubulus proksimal yang rusak, menyebabkan peningkatan NaCl ke tubulus distal. Peningkatan NaCl dalam tubulus ginjal dapat mempengaruhi makula densa dan sebaliknya makula densa menyebabkan konstriksi arteriol aferen yang nantinya akan berpengaruh pada glomerulus. Pada tubulus akan ditemukan adanya cedera sel disertai vakuolisasi dan sel radang berkelompok padat pada vasa rekta sebagai respon terhadap adanya sel nekrosis. Jika hal ini terjadi maka sel-sel tubulus akan hancur dan menempel pada banyak nefron sehingga urin tidak dapat dikeluarkan karena nefron tersumbat.³

Efek dari rifampisin tampaknya menjadi faktor risiko yang signifikan untuk perkembangan gagal ginjal akut. Efek toksisitas rifampisin paling umum terjadi adalah nyeri perut, mual, muntah, dan flu. Tanda dari adanya kerusakan pada nekrosis tubular akut akibat rifampisin adalah terjadinya destruksi sel epitel tubulus.⁶

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa ginjal tikus putih yang diberikan rifampisin 5 mg/hari selama 7 hari menunjukkan adanya vakuola-vakuola di dalam sel-sel tubulus, sedangkan yang diberikan rifampisin 8 mg/hari selama 10 hari memiliki gambaran histologis yang sesuai dengan nekrosis tubular akut.

DAFTAR PUSTAKA

1. **Masters SB, Trevor AJ, Katzung BG.** 2005. Katzung & Trevor's pharmacology. New York: Lange Medical Books/McGraw Hill, Medical Pub. Division.120:123.
2. **Sensi P.** Rifomycin, a new antibiotic-preliminary report. *Farmaco Ed Sci.* 1959;14:146-147.

3. **Contran RS, Rennke Hm Kumar V.** Dalam: Kumar, Contran, Robbins. Buku ajar Patologi (Edisi Ketujuh). Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC, 2007; p.571-608.
4. **Stricker CH.** Drug induced hepatic injury. Amsterdam: Elsevier Science Publ; 1985.
5. **Dutt AK.** Short Course Chemotherapy. The Arkansas experience. Chest. 1981; p. 80-727.
6. **Rossert JA, Fischer EA.** Acute interstitial nephritis. In: Johnson RJ, Feehally J, eds. Comprehensive Clinical Nephrology. 2nd ed. New York, NY: Mosby; 2003: 769-791.